

*...the height of Excellence...*

## **TRANSLATIONS**

Japanese Patent No. HEI 6-9388 A  
SLOW-RELEASING OXYBUTYNIN HYDROCHLORIDE FORMULATION

Translated from Japanese into English  
by Phoenix Translations Code No. 36-4227

2110-A WHITE HORSE TRAIL, AUSTIN, TX 78757 Phone: (512) 343-8389  
Toll-free: 877-452-1348, Fax: (512) 343-6721, Email: phoenixtranslations@ev1.net

## (11) KOKAI PATENT APPLICATION No. HEI 6[1994]-9388

47/38

Identification Symbol: ACV

F 7433-4C

(21) Application No.: Hei 4[1992]-189960

(22) Application Date: June 24, 1992

(43) Publication Date: January 18, 1994

No. of Claims: 5 (Total of 5 pages)

Examination Request:                      None

(54) Title: SLOW-RELEASING OXYBUTYNIN HYDROCHLORIDE FORMULATION

(72) Inventor: Itsumi Enokimoto  
Bio-Science Research Lab., Kodama Corp.  
326-3 Daibu Umiyanishi, Sakai-cho, Sashima-gun, Ibaraki-ken

(72) Inventor: Takanori Nakamura  
Bio-Science Research Lab., Kodama Corp.

326-3 Daibu Umiyanishi, Sakai-cho, Sashima-gun, Ibaraki-ken

(72) Inventor: Yoshio Maeda  
Bio-Science Research Lab., Kodama Corp.  
326-3 Daibu Umiyanishi, Sakai-cho, Sashima-gun, Ibaraki-ken

(72) Inventor: Takako Igarashi  
Bio-Science Research Lab., Kodama Corp.  
967-5 Wanagaya, Matsuto-shi, Chiba-ken

(72) Inventor: Katsuyoshi Yasaka  
Bio-Science Research Lab., Kodama Corp.  
326-3 Daibu Umiyanishi, Sakai-cho, Sashima-gun, Ibaraki-ken

(71) Applicant: Kodama Corp.  
3-2 Sakuma-cho, Kanda, Chiyoda-ku, Tokyo

(74) Agent: Tsuneo Utena, patent attorney

(57) Abstract:

Purpose: The purpose of this invention is to provide a type of slow-releasing oxybutynin hydrochloride that can be administered orally and has lasting properties.

Constitution: A type of slow-releasing oxybutynin hydrochloride formulation characterized by the fact that it is prepared by adding hydroxy propyl methyl cellulose or other gel forming substance and higher alcohols with carbon number 12 or larger to a medical composition containing oxybutynin hydrochloride and an acidic substance.

Effects: By controlling the release of oxybutynin hydrochloride, this type of formulation has a lower maximum concentration in plasma than the conventional formulation, and it can maintain a constant concentration in the blood for a long time. Consequently, it can be administered once or twice a day.

[There are no amendments to this patent.]

## Claims

1. A type of slow-releasing oxybutynin hydrochloride formulation characterized by the fact that it is prepared by adding a gel forming substance and higher alcohols in a medical composition containing oxybutynin hydrochloride and acidic substance.

2. The slow-releasing oxybutynin hydrochloride formulation described in Claim 1 characterized by the fact that 0.1-50 parts by weight of acidic substance is contained with respect to 1 part by weight of oxybutynin hydrochloride.

3. The slow-releasing oxybutynin hydrochloride formulation described in Claim 1 characterized by the fact that the gel forming substance is hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) or a mixture of HPMC and other gel forming substances.

4. The slow-releasing oxybutynin hydrochloride formulation described in Claim 1 or 3 characterized by the fact that the amount of HPMC or said mixture of HPMC and other gel forming substances with respect to 100 parts by weight of the medical composition containing oxybutynin hydrochloride is in the range of 10-70 parts by weight.

5. The slow-releasing oxybutynin hydrochloride formulation described in Claim 1 characterized by the fact that the amount of the higher alcohols in 100 parts by weight of the medical composition containing oxybutynin hydrochloride is in the range of 1-20 parts by weight.

## Detailed explanation of the invention

[0001]

### Application field in industry

This invention pertains to a type of slow-releasing oxybutynin hydrochloride formulation that can be administered orally and has a long lasting effect.

[0002]

### Prior art

Slow-releasing formulations have the advantage that by preventing the rapid release of the principal ingredient, they can improve the safety and prolong the functioning time so as to improve effectiveness and to reduce the number of rounds of administration. Consequently, they avoid the tediousness of frequent

administration to patients and prevent non-compliance. This is an advantage. In recent years, as the urine incontinence of senior patents gradually becomes a social problem, the effectiveness of oxybutynin hydrochloride developed as a medicine in treating pollakiuria and urine incontinence is highly evaluated.

[0003]

Problems to be solved by the invention

However, oxybutynin hydrochloride is absorbed quickly after administration, with a short disappearance half-value period. Consequently, it has to be taken thrice a day. As a result, administration is tedious for the patients. Especially for patients of urine incontinence, they cannot go out for a long time. In order to improve their social life, there is a demand on development of a type of slow-releasing formulation that can extend the effect of oxybutynin hydrochloride as a medicine for pollakiuria and urine incontinence with the aforementioned advantages. In order to realize the aforementioned purpose, the present inventors have performed extensive research. As a result of the research work, it was found that by adding an acidic substance and a gel forming substance to oxybutynin hydrochloride, the aforementioned purpose can be realized. As a result, this invention was reached.

[0004]

Means for solving the problem

This invention provides a type of slow-releasing oxybutynin hydrochloride formulation characterized by the fact that it is prepared by adding a gel forming substance and higher alcohols in a medical composition containing oxybutynin hydrochloride and an acidic substance.

[0005]

In the following, this invention will be explained in more detail. Because oxybutynin hydrochloride is a mineral acid salt of an organic base, it is expected to have a low solubility in neutral and alkaline solutions. A slow-releasing formulation can stay in the human body for a long time. pH values in the human gastrointestinal channel are known: pH 1-3.5 in stomach, pH 5-6 in duodenum, pH 6-7 in jejunum, and pH 8 in ileum. In order to maintain a constant solubility for the medicine in the human body with said variation in pH, efforts should be made in preparing the formulation. The present inventors have solve this problem by adding an acidic

substance in the formulation to have it free of the influence of pH. As a result, the slow-releasing formulation is obtained.

[0005]

Either inorganic acids or organic acids may be used as said acidic substance. Especially, organic acids harmless to the human body are preferred. Examples of the organic acidic substances that may be used include adipic acid, ascorbic acid, erysorbic acid, citric acid, gluconic acid, glucono delta-lactone, succinic acid, tartaric acid, fumaric acid, malic acid, asparaginic acid, glutamic acid, alginic acid, etc. These organic acids may be used either alone or as a mixture of several types. Also, salts of these organic acids may be combined in use. The amount of the organic acids or their salts depends on the type of the acid and the types of other additives. Usually, the amount of the organic acids with respect to 1 part by weight of oxybutynin hydrochloride is in the range of 0.1-50 parts by weight. According to this invention, tartaric acid, succinic acid, citric acid, and their salts can be used preferably. For example, when tartaric acid is used, the amount with respect to 1 part by weight of oxybutynin hydrochloride should be in the range of 0.1-50 parts by weight, or preferably in the range of 1-10 parts by weight. Said additives may be added in powder form in the mixture of oxybutynin hydrochloride and the medical excipient. Also, they may be dissolved in water, and the obtained aqueous solution is then added.

[0006]

When said gel forming substance is added in the formulation, it swells with water to generate a hydrophilic gel, and the diffusion speed of the medicine in the gel layer governs the release of the medicine. Any conventional type of gel forming substance tolerated in the pharmacy can be used. Examples of the gel forming substances that may be used include Arabic gum, guagum [transliteration], agar, gelatin, sodium alginate, propylene alginate glycol ester, polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, carboxy vinyl polymer, methyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, carboxymethyl cellulose, carboxymethyl cellulose sodium, etc. According to this invention, these polymer substances may be used either alone or as a mixture of several types. Especially, hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) or a combination of HPMC and other gel forming substances may be used preferably.

[0007]

In order to maintain gelling of the formulation, the amount of the gel forming substance should be appropriate, and it depends on the specific type of the substance. The amount with respect to 100 parts by weight of the medical composition containing oxybutynin hydrochloride should be in the range of 10-70 parts by weight, or preferably in the range of 15-50 parts by weight.

[0008]

HPMC is commercially available in the name of METROSE [transliteration] by Shin-Etsu Chemical Industry Co., Ltd. in Japan. There are various types. In this invention, METROSE 90 SH type or 60 SH type with average viscosity of 4000 cps is especially preferred. The amount of METROSE, which may be in combination with other gelling substances, added in 100 parts by weight of the medical composition containing oxybutynin hydrochloride should be in the range of 10-70 parts by weight, or preferably in the range of 15-50 parts by weight.

[0009]

METROSE is blended in powder form in the medical composition containing oxybutynin hydrochloride. The blend can be directly pressed to formulation in the particle shape, or it may be pelletized followed by pressing molding using the conventional method. The medical composition containing oxybutynin hydrochloride makes use of lactose, crystalline cellulose, or another excipient commonly used in preparing formulations. Also, as needed, pellets and tablets may be coated with a film using a conventional method. In addition, one may add coloring agent, plasticizer, antioxidant, stabilizer, etc. in the formulation.

[0010]

For the slow-releasing formulation prepared in the above, there is a lag time after the start of contact with water to the full formation of the gel. Consequently, as organic acid is added according to this invention, the initial elution rate is increased by the organic acid. Consequently, it is necessary to have a lot of gel-forming substance for controlling releasing. The present inventors have performed extensive studies on the method of solving this problem, and have found that when higher alcohol having a carbon number of 12 or larger, such as lauryl alcohol, cetanol, stearyl alcohol, oleyl alcohol, lanolin alcohol, etc., in an amount over a prescribed level is contained in the formulation, it is possible to suppress the initial rapid

releasing. These higher alcohols may be used either alone or as a mixture of several types. Usually, the amount with respect to 100 parts by weight of the medical composition containing oxybutynin hydrochloride should be in the range of 0.5-10 parts by weight.

[0011]

Among the higher alcohols that can be used in this invention, cetanol and stearyl alcohol are preferred. The amount with respect to 100 parts by weight of the medical composition containing oxybutynin hydrochloride should be in the range of 0.5-10 parts by weight, or preferably in the range of 1-5 parts by weight. For example, said higher alcohols may be dissolved in ethyl alcohol and the obtained solution is added in the slow-releasing composition of oxybutynin hydrochloride, and the mixture is blended homogeneously. The slow-releasing mixture obtained in this way can be formed to capsules, tablets, or other desired formulation. Also, said formulation may be coated with a polymer coating agent using a conventional method to make fine control on release of the medicine.

[0012]

Functions and effects

By controlling the release of oxybutynin hydrochloride, the slow-releasing type of oxybutynin hydrochloride formulation of this invention can control the release of oxybutynin hydrochloride. Consequently, it can have a lower maximum concentration in plasma than the conventional formulation, and it can maintain a constant concentration in the blood for a long time. Consequently, it can be administered once or twice a day.

[0013]

Application Examples

In the following, this invention will be explained in more detail with reference to application examples.

Application Example 1

220 g of lactose, 40 g of crystalline cellulose (commercial name: ABICEL PH101 [transliteration], product of Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), and 60 g of METROSE 60SH4000 (product of Shin-Etsu Chemical Industry Co., Ltd.) were



mixed. Then, a solution prepared by dissolving 6 g of oxybutynin hydrochloride, 10 g of stearyl alcohol (CARCOL 86 [transliteration], product of Kao Corp.) and 20 g of citric acid in about 100 mL of ethyl alcohol was added, a little at a time, into said mixture. After drying using a conventional method, the obtained grains were mixed with 4 g of magnesium stearate for lubrication and gloss, and the mixture was pressed to tablets with each tablet of 180 mg.

[0014]

#### Application Example 2

220 g of lactose, 40 g of crystalline cellulose, and 60 g of METROSE 60SH4000 were mixed. Then, a solution prepared by dissolving 6 g of oxybutynin hydrochloride, 10 g of stearyl alcohol and 20 g of tartaric acid in about 100 mL of ethyl alcohol was added, a little at a time, into said mixture. After drying using a conventional method, the obtained grains were mixed with 4 g of magnesium stearate for lubrication and gloss, and the mixture was pressed to tablets with each tablet of 180 mg.

[0015]

#### Application Example 3

236 g of lactose, 40 g of crystalline cellulose, and 60 g of METROSE 60SH4000 were mixed. Then, a solution prepared by dissolving 6 g of oxybutynin hydrochloride, 10 g of succinic acid and 10 g of stearyl alcohol in about 100 mL of ethyl alcohol was added, a little at a time, into said mixture. After drying using a conventional method, the obtained grains were mixed with 4 g of magnesium stearate for lubrication and gloss, and the mixture was pressed into tablets with each tablet of 180 mg.

[0016]

#### Application Example 4

80 g of lactose, 80 g of crystalline cellulose, 80 g of METROSE 60SH4000, and 80 g of sodium alginate (commercial name of KIMITSUALGIN I-5 [transliteration], product of Kimitsu Chemical Industry Co., Ltd.) were mixed. Then, a solution prepared by dissolving 6 g of oxybutynin hydrochloride, 20 g of tartaric

acid and 10 g of stearyl alcohol in about 100 mL of ethyl alcohol was added, a little at a time, into said mixture. After drying using a conventional method, the obtained grains were mixed with 4 g of magnesium stearate for lubrication and gloss, and the mixture was pressed to tablets with each tablet of 180 mg.

[0017]

#### Comparative Example

6 g of oxybutynin hydrochloride were mixed with 314.4 g of lactose and 36 g of crystalline cellulose. Then, 3.6 g of magnesium stearate were added for lubrication and gloss. The mixture was pressed into conventional tablets, with each tablet of 180 mg.

[0018]

#### Test Example

For each type of said slow-releasing tablets and conventional tablets, the releasing property (eluting rate) and the concentration of blood in administration were measured.

1) The elution rate of oxybutynin hydrochloride from each type of tablet was measured according to the Elution Test Method defined in Japanese Pharmacopoeia. For the elution, 900 mL of the first liquid (pH 1.2) or phosphate buffer solution (pH 6.8) were loaded in a flask kept at 37°C, and a paddle was rotated for 100 cycles for agitation. Then, the test liquid samples were collected over time (at 2, 4, 6, 8 and 10 h, respectively). Right after each sampling, the same amount of liquid as that of the sample was replenished to maintain a constant liquid amount. On the other hand, the collected liquid sample was measured using high-speed liquid chromatography to determine the content of oxybutynin hydrochloride.

2) In order to measure variation in the concentration in blood when the sample was administered to humans, blood samples were collected at 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 and 12 h after administration, respectively. After centrifugal separation of the blood sample, the concentration of the medicine in the plasma was measured.

[0019]

### 3) Test results

Figures 1-4 illustrate the results of the elution test for the samples prepared in the application examples and the comparative example. Figure 1 is a diagram illustrating the results of the elution test for the conventional tablets and the tablets prepared in Application Example 1 at pH 1.2 and pH 6.8. It can be seen that for the conventional tablets, oxybutynin hydrochloride can be eluted easily, and the elution rate reaches 100% in a few minutes. On the other hand, the tablets prepared in Application Example 1 display slow-releasing properties, and this property is not affected by pH. Figure 2 is a diagram illustrating the results obtained in Application Example 2. Figure 3 is a diagram illustrating the results obtained in Application Example 3, and Figure 4 is a diagram illustrating the results obtained in Application Example 4. All of them illustrate the same slow-releasing property with high stability as the formulation prepared in Application Example 1. Figure 5 is a diagram illustrating variation over time of the concentration of oxybutynin hydrochloride in plasma when the conventional tablets (3 mg x 2 tablets) prepared in Comparative Example and the slow-releasing tablets (3 mg x 2 tablets) prepared in Application Example 1 were administered to 4 volunteers, respectively. It can be seen that the slow-releasing tablets have a longer lasting effect than the conventional tablets, with the  $T_{max}$  4-fold that of the latter, and with the  $C_{max}$  1/4-fold that of the latter. [SIC]

#### Brief description of figures

Figure 1 is a graph illustrating the results of the elution tests performed at various pH for the conventional tablets and the tablets prepared in Application Example 1.

Figure 2 is a graph illustrating the results of the elution test for the tablets prepared in Application Example 2.

Figure 3 is a graph illustrating the results of the elution test for the tablets prepared in Application Example 3.

Figure 4 is a graph illustrating the results of the elution test for the tablets prepared in Application Example 4.

Figure 5 is a graph illustrating variation over time of the concentration of oxybutynin hydrochloride in plasma after the administration of conventional tablets and the slow-releasing tablets prepared in Application Example 1, respectively.

Figure 1.

Figure 2.

ComparativeExample

ApplicationExample 1

Time(h)

Time(h)

Figure 3.

Figure 4.

ApplicationExample

ComparativeExample

Time(h)

ComparativeExample

ApplicationExample 3

Time(h)

Time(h)

Figure5.



AA

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-9388

(43) 公開日 平成6年(1994)1月18日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/215	A C V	8413-4C		
9/22	B	7329-4C		
	F	7329-4C		
47/10	C	7433-4C		
47/38	F	7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数5(全5頁)

(21) 出願番号	特願平4-189960	(71) 出願人	000184296 小玉株式会社 東京都千代田区神田佐久間町3丁目2番地
(22) 出願日	平成4年(1992)6月24日	(72) 発明者	板本 逸見 茨城県猿島郡境町大歩字宮西326-3 小 玉株式会社生物科学研究所内
		(72) 発明者	中村 孝則 茨城県猿島郡境町大歩字宮西326-3 小 玉株式会社生物科学研究所内
		(72) 発明者	前田 嘉夫 茨城県猿島郡境町大歩字宮西326-3 小 玉株式会社生物科学研究所内
		(74) 代理人	弁理士 蓼 経夫 (外2名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 徐放性塩酸オキシブチニン製剤

(57) 【要約】

【目的】 経口投与できる持続性を有する徐放性塩酸オキシブチニン製剤を提供する。

【構成】 塩酸オキシブチニンおよび酸性物質を含有する医薬組成物にヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのゲル形成物質および炭素数12以上的高级アルコール類を配合したことを特徴とする徐放性塩酸オキシブチニン製剤。

【効果】 塩酸オキシブチニンの放出を制御し、従来の製剤に比して最高血漿中濃度を低下させ、長時間一定した血中濃度が得られるため、1日、1~2回服用型の製剤とすることができる。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 塩酸オキシブチニンおよび酸性物質を含有する医薬組成物にゲル形成物質および高級アルコール類を配合したことを特徴とする徐放性塩酸オキシブチニン製剤。

【請求項2】 塩酸オキシブチニン1重量部に対し酸性物質を0.1~50重量部含有することを特徴とする請求項第1項記載の徐放性塩酸オキシブチニン製剤。

【請求項3】 ゲル形成物質がヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) あるいはHPMCと他のゲル形成物質を組み合わせたものであることを特徴とする請求項第1項記載の徐放性塩酸オキシブチニン製剤。

【請求項4】 塩酸オキシブチニンを含有する医薬組成物100重量部中のHPMCあるいはHPMCと他のゲル形成物質の組み合わせた量が10~70重量部であることを特徴とする請求項第1項または第3項記載の徐放性塩酸オキシブチニン製剤。

【請求項5】 塩酸オキシブチニンを含有する医薬組成物100重量部中の高級アルコール類の量が1~20重量部であることを特徴とする請求項第1項記載の徐放性塩酸オキシブチニン製剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は経口投与できる持効性を有する徐放性塩酸オキシブチニン製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 徐放性製剤は、急激な主薬の放出を防止することによる安全性の向上や作用時間を延長させることによる有効性の向上、投与回数を減少させることによる患者の服用のわずらわしさからの開放とノンコンプライアンスの防止などの利点を有している。近年、高齢者の尿失禁が社会問題となりつつあるなかで、頻尿・尿失禁治療薬として開発された塩酸オキシブチニンの有効性は高く評価されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかし、塩酸オキシブチニンは服用後速やかに吸収されるが、消失半減期が短いため1日3回服用しなければならないので服用が煩雑である。また尿失禁患者はその症状から長時間の外出が困難なことが多く、社会生活を改善するためにも頻尿・尿失禁治療薬である塩酸オキシブチニンの効果が持続し、かつ、上記の利点を有する徐放性製剤による持効化が要望されていた。そこで本発明者らは鋭意検討した結果、塩酸オキシブチニンに酸性物質とゲル形成剤および高級アルコール類を配合することによって徐放化されることを見いだして本発明を完成した。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明の徐放性塩酸オキシブチニン製剤は、塩酸オキシブチニンおよび酸性物質

2

を含有する医薬組成物にゲル形成物質および高級アルコール類を配合したことを特徴とするものである。

【0005】 さらに本発明について詳しく説明する。塩酸オキシブチニンは有機塩基の塩酸塩であるため、中性~アルカリ性での溶解性が低下することが予見される。徐放性製剤は体内に長時間存在することとなるが、たとえば、ヒトの胃腸管内のpHは、胃ではpH1~3.5、十二指腸ではpH5~6、空腸ではpH6~7、回腸ではpH8になることが知られている。このようにpHが変化する生体内で、薬物の溶解性を一定に保つためには製剤的工夫が必要である。本発明者らはpHの影響を受けない製剤とするため酸性物質を添加することにより問題を解決し、本発明の徐放性製剤を得ることができた。

【0005】 酸性物質としては無機酸又は有機酸のいずれも使用できるが、人体に無害な有機酸が望ましい。有機の酸性物質としては、たとえば、アジピン酸、アスコルビン酸、エリソルビン酸、クエン酸、グルコン酸、グルコノデルタラクトン、コハク酸、酒石酸、フマル酸、リンゴ酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギン酸などが挙げられる。これらの有機酸は1種または2種以上組み合わせて用いることができ、さらに、これら有機酸の塩とも組み合わせることができる。有機酸またはその塩の使用量は、酸の種類および他の配合物とによって異なるが、有機酸として塩酸オキシブチニン1重量部に対し0.1~50重量部使用される。本発明では、好ましくは酒石酸、コハク酸、クエン酸またはそれらの塩類が使用され、その使用量は、たとえば酒石酸を使用する場合、塩酸オキシブチニン1重量部に対し0.1~50重量部であるが、好ましくは1~10重量部用いられる。これらの添加物は塩酸オキシブチニンと医薬用賦形薬の混合物に粉末状で加えてもよいが、水またはアルコールに溶解して加えることもできる。

【0006】 ゲル形成物質は、製剤を投与したとき、水によって膨潤して親水性のゲルを生じ、そのゲル層中での薬物の拡散速度が放出を律速する。ゲル形成物質としては、通常知られている製薬上許容されるゲル形成物質であれば使用でき、たとえば、アラビアゴム、グアガム、カンテン、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが使用できる。本発明ではこれらの高分子物質を1種又は2種以上組み合わせて使用することができる。好適には、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) またはHPMCと他のゲル形成物質と組み合わせて用いられる。

【0007】 ゲル形成物質の配合量は、製剤のゲル化を維持するため、一定量の添加が必要であり物質によって

異なるが、塩酸オキシブチニンを含有する医薬組成物 100重量部中、10~70重量部であり好ましくは15~50重量部の範囲で加えられる。

【0008】HPMCは国内では信越化学工業よりメトロースの商品名で市販されており、種々のタイプのものがあるが、本発明ではメトロース90SHタイプまたは60SHタイプで平均粘度4000cpsのものが特に適している。塩酸オキシブチニンを含有する医薬組成物に添加するメトロースの量は医薬組成物 100重量部中、他のゲル化物質と組み合わせても10~70重量部であり、好適には15~50重量部である。

【0009】メトロースは塩酸オキシブチニンを含有する医薬組成物に粉末で混合され、そのまま直接圧縮して所望の形状の製剤に成形されるか、常法により造粒したのち圧縮成形してもよい。塩酸オキシブチニンを含有する医薬組成物は、乳糖、結晶セルロース等の通常製剤に使用される賦形剤が用いられる。また、必要によっては、造粒物あるいは錠剤に常法によって、フィルムコーティングを施すことができ、着色剤、可塑剤、抗酸化剤、安定化剤等を添加することができる。

【0010】次に、このようにして得た徐放剤は、水と接触して充分なゲルを形成するまでにラグタイムがあり、そのため、本発明のように有機酸を添加すると、これら有機酸による初期の溶出速度が大きくなるため放出の制御に多くのゲル形成物質が必要となる。そこで、かかる問題を解決するため鋭意研究したところ、ラウリルアルコール、セタノール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ラノリンアルコールなどの炭素数12以上の高級アルコールを製剤中に一定量以上添加すると、初期の急激な放出を抑制し得ることを本発明者らは見いだした。これら的高级アルコールは1種または2種以上を併せて使用することができ、通常、塩酸オキシブチニンの医薬組成物 100重量部に対し 0.5~10重量部の範囲で用いられる。

【0011】本発明で用いられる高級アルコールの中で好適にはセタノールまたはステアリルアルコールが用いられる。その使用量は塩酸オキシブチニンの医薬組成物 100重量部に対し 0.5~10重量部であるが、好適には1~5重量部用いられる。これら高級アルコールは、たとえばエチルアルコールに溶解し、塩酸オキシブチニンの徐放化組成物に添加し均一に混合される。このようにして得た徐放性の混合物はカプセル剤あるいは錠剤等所望の剤形に成形して用いることができる。また、これらの製剤に常法により高分子被膜剤をコーティングして薬物の放出を微妙に制御することもできる。

#### 【0012】

【作用および効果】このようにして得られた本発明の徐放性塩酸オキシブチニン錠は、塩酸オキシブチニンの放出を制御し、従来の製剤に比して最高血漿中濃度を低下させ、長時間一定した血中濃度が得られるため、1日、

1~2回服用型の製剤とすることが可能になった。

#### 【0013】

【実施例】以下に本発明による実施例を示し、本発明を説明する。

#### 実施例1

乳糖 220g、結晶セルロース（商品名：アビセルPH101 旭化成工業） 40gおよびメトロース 60SH4000（信越化学工業）60gを混合した。次に塩酸オキシブチニン 6g、ステアリルアルコール（カルコール86、花王株式会社）10gおよびクエン酸 20gをエチルアルコール約 100mlに溶解した液を調製し、少量ずつ前記混合粉末に加えた。常法により乾燥したのち、得られた顆粒にステアリン酸マグネシウム4gを加えて滑沢し、打錠して1錠 180mgの錠剤を得た。

#### 【0014】実施例2

乳糖 220g、結晶セルロース 40gおよびメトロース60SH4000 60gを混合した。次に塩酸オキシブチニン 6g、ステアリルアルコール 10gおよび酒石酸20gをエチルアルコール約 100mlに溶解した液を調製し、少量ずつ前記混合粉末に加えた。常法により乾燥したのち、得られた顆粒にステアリン酸マグネシウム4gを加えて滑沢し、打錠して1錠 180mgの錠剤を得た。

#### 【0015】実施例3

乳糖 236g、結晶セルロース 40gおよびメトロース60SH4000 60gを混合した。次に塩酸オキシブチニン 6g、コハク酸 10gおよびステアリルアルコール10gをエチルアルコール約 100mlに溶解した液を調製し、少量ずつ前記混合粉末に加えた。常法により乾燥したのち、得られた顆粒にステアリン酸マグネシウム4gを加えて滑沢し、打錠して1錠 180mgの錠剤を得た。

#### 【0016】実施例4

乳糖 80g、結晶セルロース 80g、メトロース60SH4000 80gおよびアルギン酸ナトリウム（商品名：キミツアルギンI-5、 君津化学工業） 80gを混合した。次に塩酸オキシブチニン 6g、酒石酸 20gおよびステアリルアルコール10gをエチルアルコール約 100mlに溶解した液を調製し、少量ずつ前記混合粉末に加えた。常法により乾燥したのち、得られた顆粒にステアリン酸マグネシウム4gを加えて滑沢し、打錠して1錠 180mgの錠剤を得た。

#### 【0017】比較例

塩酸オキシブチニン6gに乳糖 314.4gおよび結晶セルロース36gを混合し、さらにステアリン酸マグネシウム 3.6gで滑沢したのち、1錠 180mgに圧縮成形して普通錠を得た。

#### 【0018】試験例

上記実施例および比較例で作成した徐放性錠剤および普通錠について、放出性（溶出率）および投与時の血中濃度を測定した。

1) 各錠剤からの塩酸オキシブチニンの溶出率の測定

は、日本薬局法の溶出試験法を準用した。溶出液は第1液 (pH 1.2) またはリン酸緩衝液 (pH 6.8) の 900 ml をフラスコに入れ37℃に保温して、パドルにて 100 回転で攪拌した。経時的に 2、4、6、8、10 時間に試験液を採取し、直ちにサンプリング量と同量の液を補充して液量を一定に保った。一方、採取した液は高速液体クロマトグラフ法にて塩酸オキシブチニンの量を定量した。

2) またヒト投与時の血漿中濃度推移を測定するため、ヒト投与後、0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、10、12 時間まで採血し、血液を遠心分離したのち血漿中の薬物濃度を測定した。

### 【0019】3) 試験結果

図1～4に実施例および製剤例で得た製剤からの溶出試験結果を示す。図1は比較例で得た普通錠および実施例1で得た錠剤の pH 1.2 および pH 6.8 での溶出試験の結果を示す。普通錠の塩酸オキシブチニンは容易に溶出し数分で溶出率 100% となるが、実施例1の錠剤は徐放性を示し、しかも pH による影響をほとんど受けないことが示された。図2は実施例2、図3は実施例3、図4

は実施例4の各錠剤の結果を示すが、いずれも実施例1の製剤と同様に徐放性と pH に対する安定性を示している。次に比較例で得た普通錠 (3mg × 2錠) あるいは実施例1で得た徐放錠 (3mg × 2錠) をボランティア4名に投与したときの塩酸オキシブチニンの血漿中濃度推移を図5に示す。徐放錠は普通錠に比して T<sub>max</sub> が4倍、C<sub>max</sub> が 1/4 倍になり持続性を有することが認められた。

### 【図面の簡単な説明】

【図1】図1は普通錠および実施例1の錠剤の各 pH での溶出試験の結果を示すグラフである。

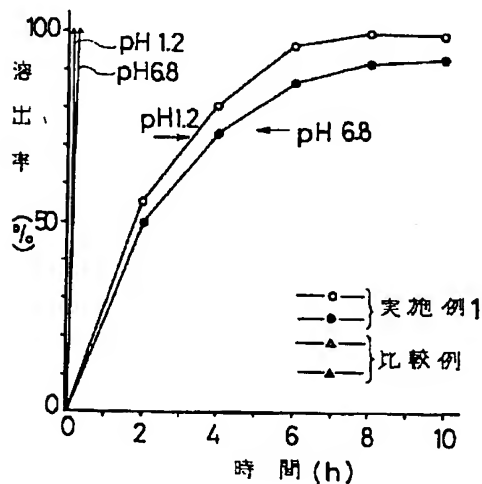
【図2】図2は実施例2の錠剤の溶出試験の結果を示すグラフである。

【図3】図3は実施例3の錠剤の溶出試験の結果を示すグラフである。

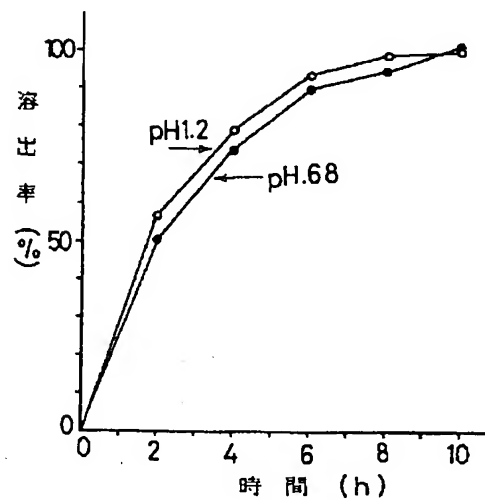
【図4】図4は実施例4の錠剤の溶出試験の結果を示すグラフである。

【図5】図5は普通錠と実施例1の徐放錠を投与したときの塩酸オキシブチニンの血漿中濃度推移を示すグラフである。

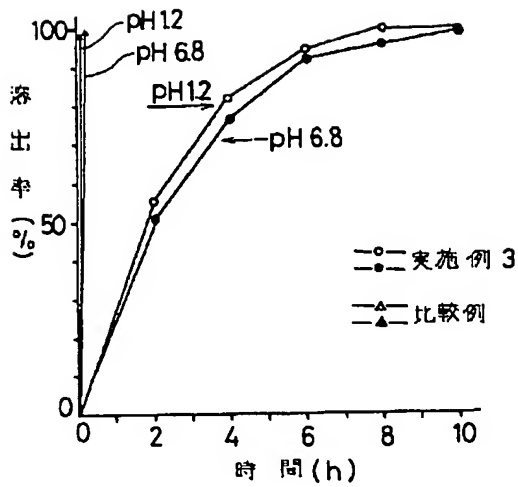
【図1】



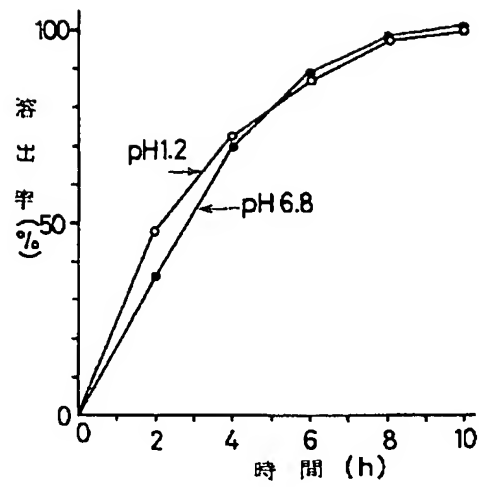
【図2】



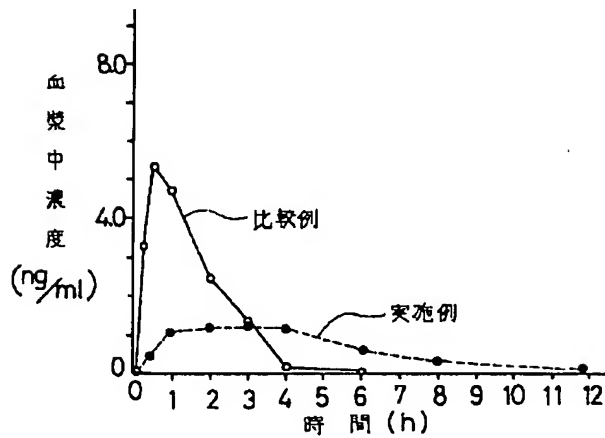
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(72)発明者 五十嵐 貴子  
千葉県松戸市和名ヶ谷957-5 小玉株式  
会社生物科学研究所内

(72)発明者 八坂 勝義  
茨城県猿島郡境町大歩字宮西326-3 小  
玉株式会社生物科学研究所内

THIS PAGE BLANK (USPTO)